

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP 03/16344

19.12.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

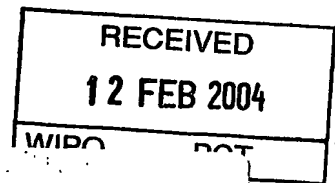
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 6月20日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-176687
[ST. 10/C]: [JP 2003-176687]

出 願 人
Applicant(s): 学校法人慶應義塾

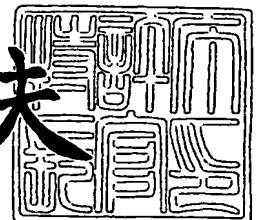


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P03-0535

【特記事項】 特許法第30条第1項の規定の適用を受けようとする特許出願

【提出日】 平成15年 6月20日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61M 25/00
A61K 31/40

【発明の名称】 治療深度を制御し得る光化学治療用装置

【請求項の数】 14

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区日吉3-14-1 慶應義塾大学
理工学部内

 【氏名】 荒井 恒憲

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区日吉3-14-1 慶應義塾大学
理工学部内

 【氏名】 大森 初夏

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区日吉3-14-1 慶應義塾大学
理工学部内

 【氏名】 柳原 毅志

【特許出願人】

 【識別番号】 899000079

 【氏名又は名称】 学校法人 慶應義塾

【代理人】

 【識別番号】 100091096

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 平木 祐輔

【選任した代理人】

【識別番号】 100118773

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤田 節

【選任した代理人】

【識別番号】 100111741

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 夏夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015244

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 治療深度を制御し得る光化学治療用装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 光線照射部を病変部に導くためのカテーテル、病変部に照射するための光線を発生する手段および光線を病変部に伝送する手段を含む、治療深度を制御し得る光化学治療装置であって、前記光線を発生する手段において、光線の強度および光線がパルス光線である場合はさらに繰り返し周波数を変化させることができ、光線強度および／または繰り返し周波数に応じて治療深度を制御することができる光化学治療用装置。

【請求項 2】 高強度の光線照射により浅部を保存したまま深部を治療し、低強度の光線照射により浅部を治療することを特徴とする、請求項 1 記載の光化学治療用装置。

【請求項 3】 繰り返し周波数を一定の範囲に維持することにより光化学治療の効率を高くする、請求項 1 または 2 記載の光化学治療用装置。

【請求項 4】 高強度の光線の照射により、病変部と光線照射部の間に存在する正常部分に傷害を与えることなく保存したまま、深部に存在する病変部を傷害することを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の光化学治療用装置。

【請求項 5】 さらに、病変部に集積した光化学治療用薬剤の量および／または病変部の酸素濃度をモニタする手段を含む、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の光化学治療用装置。

【請求項 6】 光線が、オプティカルパラメトリックオシレーター (OPO) により発生する光線、半導体レーザ、色素レーザ、可変波長近赤外レーザの二通倍波からなる群から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の光化学治療用装置。

【請求項 7】 高強度の光線のピーク強度が $200\text{kW}/\text{cm}^2$ 以上であり、光線がパルス光線である場合の光線の周波数が $1\text{Hz} \sim 1\text{kHz}$ である、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の光化学治療用装置。

【請求項 8】 さらに、血管用バルーンカテーテルを含み、動脈硬化病変部

において粥腫を覆う被膜を傷害せず保存したまま粥腫を傷害することを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の光化学治療用装置。

【請求項 9】 さらに、尿道カテーテルを含み、前立腺癌または前立腺肥大型病変部位において、尿道を傷害せず保存したまま前立腺癌部および前立腺肥大部を傷害することを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の光化学治療用装置。

【請求項 10】 光線照射手段を含む光化学治療用装置において、照射する光線の照射条件を変化させることにより治療深度を制御する光化学治療用装置の制御方法。

【請求項 11】 光線照射手段および病変部に集積した光化学治療用薬剤の量および／または病変部の酸素濃度をモニタする手段を含む光化学治療用装置において、光化学治療用薬剤の量および／または病変部の酸素濃度をモニタする手段から得られる光化学治療用薬剤の量および／または病変部の酸素濃度に応じて照射する光線の照射条件を変化させる、請求項 10 記載の光化学治療用装置の制御方法。

【請求項 12】 変化させる光線の照射条件が光線強度および光線がパルス光線である場合はさらに繰り返し周波数である、請求項 10 または 11 記載の光化学治療用装置の制御方法。

【請求項 13】 浅部を保存したまま深部を治療する際の光線強度を高くし、浅部を治療する際の光線強度を低くする、請求項 12 記載の光化学治療用装置の制御方法。

【請求項 14】 照射する光線の強度を高くすることにより、病変部と光線照射部の間に存在する正常部分に傷害を与えることなく保存したまま、深部に存在する病変部を傷害するように制御する、請求項 10 から 13 のいずれか 1 項に記載の光化学治療用装置の制御方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は光化学治療の分野に関し、光化学治療に用いる装置であって、病変部

に照射する光線の強度、時間等の条件を制御し、病変部の浅部から深部までの治療深度の制御を可能にする装置に関する。さらに、病変部を覆う正常な浅部を傷害させずに保存したまま、深部の病変部のみを傷害し得る（浅部保存治療）装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

光化学治療（Photodynamic Therapy: PDT、光線力学的治療ともいう）は、早期癌の内視鏡下治療の他、種々の治療への適用が検討されている。PDTとは、ある種のポルフィリン誘導体等の光増感剤を静脈注射等の方法により投与し、癌組織等の病変が認められ、治療を施そうとする組織病変部に選択的に吸収・集積させた後に、レーザ光等の光線を照射することにより該組織を破壊する治療法であり、光増感剤が病変部へ選択的に集積するという性質と光により増感されるという性質を利用したものである。光線照射により病変部に取り込まれた光増感剤が励起され、増感剤のエネルギーが病変部内に存在する酸素に移乗して活性な一重項酸素を生成し、該活性酸素が病変部の細胞を壊死させるというメカニズムが提唱されている。

【0003】

光化学治療に用い得るポルフィリン誘導体として、種々のものが報告されており（特開平9-124652号公報、W098/14453号公報、特開平4-330013号公報、特許第2961074号公報）、光化学治療の適用対象疾患として各種の癌（特公平7-53733号公報、特開平9-124652号公報）、自己免疫性疾患（W099/07364号公報、W098/19677号公報、W098/14453号公報）、動脈硬化症（特許第3154742号公報、W000/59505号公報）等が報告されている。

【0004】

光化学治療において、当初開発されたポルフィリン誘導体は、その吸収波長が600nm前後と短く、この波長帯のレーザを照射しても、表面から数mm程度までしか到達せず、深部の病変部は治療できないという問題があった。また、当初開発された薬剤は、体内からの排泄性もよくなく、治療後の「日焼け症」の問題があった。これに対して、第二世代薬剤としてより長波長側に吸収波長を有し、さら

に排泄性にも優れたものが開発され（特開平5-97857号公報、特開平6-80671号公報等）、「日焼け症」の問題を低減しつつ、より深部に存在する病変部の治療ができる可能性もあった。しかし、このような第二世代のPDT用薬剤は開発されているもののレーザ照射パラメータの制御技術は確立されておらず、深部病変に最適なレーザの照射強度や照射時間等については何ら解明されていない。

【 0 0 0 5 】

実際、現在実用化されているPDTにおいて使用されるレーザは正常組織に傷害を与えないよう短波長で低出力のものが用いられており、到達深度は数mm程度であり、表在性の早期癌のみが治療対象となっている。

【 0 0 0 6 】

上述のように第二世代のPDT薬剤は深部病変部への適用が期待されており、表在性の癌が進行して深部まで到達した癌病変部等の治療には、表在から深部まで治療可能な第二世代のPDT薬剤と長波長レーザを組み合わせたPDT治療は有効であると考えられる。しかし、癌に限らず深部にのみ病変部が存在し、表層部分は正常である病変の場合、例え侵達性の大きいレーザを用いたとしても、表層部の健全部の傷害が予想されていた。このため表層部分が正常で深部のみに病変部が存在する病変の場合、組織内にレーザ照射部を刺入して病変部にレーザを直接照射するという高侵襲性の方法が研究されているにすぎず、低侵襲性で深部のみを傷害し得るPDTの開発は困難であると考えられていた。

【 0 0 0 7 】

【特許文献 1】

特開平9-124652号公報

【特許文献 2】

W098/14453号公報

【特許文献 3】

特開平4-330013号公報

【特許文献 4】

特許第2961074号公報

【特許文献 5】

特公平7-53733号公報

【特許文献 6】

特開平9-124652号公報

【特許文献 7】

W099/07364号公報

【特許文献 8】

W098/19677号公報

【特許文献 9】

特許第3154742号公報

【特許文献 1 0】

W000/59505号公報

【特許文献 1 1】

特開平5-97857号公報

【特許文献 1 2】

特開平6-80671号公報

【0 0 0 8】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、レーザを用いたPDTにおいて、レーザ照射条件を変えることにより、病変部において浅部から深部まで治療深度を制御し得るPDT装置、および健常部である浅部の被膜を保存しつつ深部の病変部のみ治療し得るPDT装置およびそのような治療のためのレーザ照射制御方法の提供を目的とする。

【0 0 0 9】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、PDT治療効率を上げる目的でPDT薬剤ならびにレーザ種およびレーザ強度、レーザの繰り返し周波数等のレーザ照射条件について鋭意検討を行った。その結果、照射するレーザの強度を低強度から高強度に上げていくと一定強度までは、強度が高くなるほどPDT治療効率（病変部組織の傷害度）も高くなるが、強度が高くなり過ぎると治療効率が逆に低下する現象を見出した。すなわち、レーザの照射強度を横軸に、PDT治療効率を縦軸にとるとPDT効率を表すグラフ

は、強度上昇とともにPDT効率が上昇し、ピークに達した後強度上昇とともにPDT効率が減少していくことを見出した。この現象は、照射するレーザーがある範囲にある場合にPDT治療が有効で、強度がそれ以下でもそれ以上でも治療の有効性は低いことを意味する。本発明者等は、この新たな知見に基づいて、レーザーの照射条件とPDT治療効率についてさらに検討を行った。その結果、高強度レーザーを生体の病変部に照射した場合、生体内に入射した時点の強度は高いが、入射後、病変部に集積したPDT薬剤や、生体が含むヘモグロビン等によりレーザーエネルギーが吸収され、徐々にレーザーの強度が低下していき、照射したレーザーが深部まで到達すればするほど強度が低下していくことを見出した。さらにある範囲の深度においてレーザー強度がPDT治療効率の高い範囲にありその深度部分でのみPDT治療が達成されることを見出した。これらの知見は逆に、ある深度においてPDT治療を有効に行おうとした場合に、照射するレーザーの強度を調節して、レーザーがその深度に達したときにPDT効率が上昇するようにすればよいことを示唆する。

【0010】

また、本発明者らは、レーザー照射により励起されたPDT薬剤のエネルギーが生体組織に存在する酸素に移乗し、活性酸素が発生し、周囲の細胞に傷害を起こすというPDT治療の原理と深度を制御し得るPDT治療との関連について検討した。その結果、レーザー照射により照射部分局所的に消費された酸素が周囲組織から拡散供給されるのに一定の時間を要し、このためレーザーの照射タイミングも酸素の供給と合わせる必要があることを見出した。レーザー照射タイミングを変えるため、照射レーザーの繰り返し周波数を変化させたところ、PDT治療効率がレーザーの強度だけではなく、レーザーの繰り返し周波数にも依存していることを見出した。

【0011】

さらに、本発明者らは、例えば動脈硬化病変部のように病変部が正常部に覆われている疾患において、治療深度を制御することにより浅部に存在する正常部を傷害せずに、深部に存在する病変部のみを傷害できると考え検討し、高強度のパルスレーザーを照射することにより浅部が傷害を受けず、深部のみ傷害できることを見出した。本発明者等はさらに検討を行い、適切なレーザー照射の制御システムを完成させ、さらにPDTに適用でき、病変部を局所的に治療するカテーテル装

置を完成させた。

【0012】

すなわち、本発明は以下の通りである。

- [1] 光線照射部を病変部に導くためのカテーテル、病変部に照射するための光線を発生する手段および光線を病変部に伝送する手段を含む、治療深度を制御し得る光化学治療装置であって、前記光線を発生する手段において、光線の強度および光線がパルス光線である場合はさらに繰り返し周波数を変化させることができ、光線強度および／または繰り返し周波数に応じて治療深度を制御することができる光化学治療用装置、
- [2] 高強度の光線照射により浅部を保存したまま深部を治療し、低強度の光線照射により浅部を治療することを特徴とする、[1]の光化学治療用装置、
- [3] 繰り返し周波数を一定の範囲に維持することにより光化学治療の効率を高くする、[1]または[2]の光化学治療用装置、
- [4] 高強度の光線の照射により、病変部と光線照射部の間に存在する正常部分に傷害を与えることなく保存したまま、深部に存在する病変部を傷害することを特徴とする、[1]から[3]のいずれかの光化学治療用装置、
- [5] さらに、病変部に集積した光化学治療用薬剤の量および／または病変部の酸素濃度をモニタする手段を含む、[1]から[4]のいずれかの光化学治療用装置、
- [6] 光線が、オプティカルパラメトリックオシレーター (OPO) により発生する光線、半導体レーザ、色素レーザ、可変波長近赤外レーザの二通倍波からなる群から選択される、[1]から[5]のいずれかの光化学治療用装置、
- [7] 高強度の光線のピーク強度が $200\text{kW}/\text{cm}^2$ 以上であり、光線がパルス光線である場合の光線の周波数が $1\text{Hz}\sim 1\text{kHz}$ である、[1]から[6]のいずれかの光化学治療用装置、
- [8] さらに、血管用バルーンカテーテルを含み、動脈硬化病変部において粥腫を覆う被膜を傷害せず保存したまま粥腫を傷害することを特徴とする、[1]から[7]のいずれかの光化学治療用装置、
- [9] さらに、尿道カテーテルを含み、前立腺癌または前立腺肥大症病変部位に

において、尿道を傷害せず保存したまま前立腺癌部および前立腺肥大部を傷害することを特徴とする、[1]から[7]のいずれかの光化学治療用装置、

[10] 光線照射手段を含む光化学治療用装置において、照射する光線の照射条件を変化させることにより治療深度を制御する光化学治療用装置の制御方法、

[11] 光線照射手段および病変部に集積した光化学治療用薬剤の量および／または病変部の酸素濃度をモニタする手段を含む光化学治療用装置において、光化学治療用薬剤の量および／または病変部の酸素濃度をモニタする手段から得られる光化学治療用薬剤の量および／または病変部の酸素濃度に応じて照射する光線の照射条件を変化させる、[10]の光化学治療用装置の制御方法、

[12] 変化させる光線の照射条件が光線強度および光線がパルス光線である場合はさらに繰り返し周波数である、[10]または[11]の光化学治療用装置の制御方法、

[13] 浅部を保存したまま深部を治療する際の光線強度を高くし、浅部を治療する際の光線強度を低くする、[12]の光化学治療用装置の制御方法、ならびに

[14] 照射する光線の強度を高くすることにより、病変部と光線照射部の間に存在する正常部分に傷害を与えることなく保存したまま、深部に存在する病変部を傷害するように制御する、[10]から[13]のいずれかの光化学治療用装置の制御方法。

以下、本発明を詳細に説明する。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明はPDTに用い得るレーザ照射装置であり、レーザ照射条件を変化させることにより治療深度、すなわち傷害させる部分の深度を制御し得る装置である。さらに、本発明は、病変部が組織の深部に存在する場合または病変部が正常な被膜に覆われている場合に、浅部の正常部分を傷害せず保存して、深部の病変部のみを傷害し病変部の治療（浅部保存治療）を可能にする装置である。

【0014】

ここで、PDT（光化学治療）とは、特定の病変部に親和性を有する光増感剤（PDT薬剤）を病変部に特異的に集積させ、特定波長を有する光線を照射することに

より、選択的に病変部組織を傷害壊滅させる治療法をいう。

【0015】

本発明のレーザ照射装置による治療の対象となる病変部は、組織において細胞の異常増殖や粥腫を伴う疾患の病変部であり、該組織病変部を傷害することにより疾患の進行を停止させ治療および拡大の防止をすることが可能な病変部である。このような病変部を有する疾患として、癌腫、肉腫、良性腫瘍、粥腫を伴う動脈硬化等が挙げられる。これらの疾患の発生部位は限定されず、また進行度も限定されない。例えば癌腫の場合、表在性の早期癌から浸潤性の進行癌まで対象となる。これらの中でも病変部が組織深部まで存在している疾患が好ましくさらに、病変部を正常な部分が覆っている状態の疾患が好ましい。病変部を覆う正常な部分はその病変部と同じ組織とは限らず、本発明の装置を用いて病変部に光線を照射しようとした場合に、病変部と光線照射部分に他の組織が存在する場合も含む。このような疾患として、上皮内の癌腫であって上皮表面は正常な癌腫、組織の内部に存在する非上皮性細胞（間質細胞：支持組織を構成する細胞）性肉腫であって上皮性細胞に覆われている肉腫、前立腺癌や前立腺肥大症のように、尿道内に装置の光線照射部を挿入した場合に、病変部（前立腺）と光線照射部の間に正常部分（尿道壁）がある疾患、アテローム性動脈硬化症のように、動脈内に装置の光線照射部を挿入した場合に、病変部（粥腫）と光線照射部の間に病変部（粥腫）を覆う正常部分（被膜）がある疾患等が挙げられる。特に、本発明の装置の一つの態様として、カテーテルに光線照射部を配設したカテーテル状装置があり、この態様の場合、尿道管や血管等の管状組織の管内に挿入して使用することができ、上述の前立腺癌、前立腺肥大症、動脈硬化症の他、膀胱癌、食道癌、直腸癌、大腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、胆道癌、脾癌等の治療に適している。本発明において浅部および深部の深さは限定されないが、浅部が光線を照射する表面から0.05mm～10mm、0.05mm～7mm、0.05mm～5mm、0.05mm～3mmまたは0.05mm～1mm程度の深さ、深部はそれよりも深い部分をいう。また、尿道壁と前立腺のように傷害させて治療しようとする病変部と傷害させずに保存しようとする正常部分が異なる組織の場合であっても、病変部と光線照射部の間にある正常部分を浅部といい、その厚さは0.05mm～10mm、0.05mm～7mm、0.05mm～5mm、0.05mm～3

mmまたは0.05mm～1mm程度である。例えば、前立腺癌や前立腺肥大症を治療しようとする場合の保存すべき尿道壁の厚さは0.5mm～2mm程度であり、アテローム性動脈硬化を治療しようとする場合の破壊すべき粥腫を覆う保存すべき被膜の厚さは、0.05mm～0.2mm程度である。

【0016】

PDTにおいては、病変部に集積され得る増感剤（PDT薬剤）を投与する必要があるが、本発明の装置と組合わせるPDT薬剤は限定されず公知のPDT薬剤をその吸収波長の光線と組合わせて用いることができ、病変部の深度によりPDT薬剤と光線種を適宜選択すればよい。現在、実用化されているPDT治療に用いられているPDT薬剤は、吸収波長が630nmのポルフィマーナトリウム（PHE）であり、630nmのエキシマーダイレーザと組合わせて用いられている。しかし、エキシマーダイレーザの光は生体組織での深達性が2～3mm程度なので、表在性の癌の治療用に限定される。本発明の装置は、現在のPDTでは不可能な深部の病変部の治療も可能とするため、より深達性の大きい波長の長いレーザも用いる。従って、用いるPDT薬剤も630nm付近に吸収波長を有する薬剤から、より長波長側に吸収波長を有する薬剤のいずれも用いることができる。この中でも650nm～800nmに吸収波長を有する第二世代薬剤が望ましい。また、第二世代薬剤は、体内からの排泄性も良好であり、この点でも推奨される。例えば、クロリン系薬剤であるATX-S10（670nm）（Iminochlorin aspartic acid 誘導体、東洋薄荷工業株式会社、平成12年株式会社光ケミカル研究所に権利譲渡、特開平6-80671号公報）、NPe6（664nm）（mono-L-aspartyl chlorin e6、特許第2961074号公報）、mTHPC（652nm）、SnET2（660nm）（tin etiopurpurin、ミラバント・メディカル・テクノロジーズ）、AlPcS（675nm）（chloro aluminium sulphonated phthalocyanine）、BPD-MA（690nm）（benzoporphyrin derivative monoacid ring A、QLT社）、Lu-tex（732nm）（Lutetium Texaphyrin）等が挙げられる（慣用名、吸収波長を示し、さらに一般名、入手先、文献を示してある）。また、これらの薬剤を混合して用いてもよい。吸収波長の異なる複数の薬剤が病変部に集積することにより、光線の波長、繰り返し周波数のみならず照射強度をも制御し、浅部から深部まで広く病変部を治療することが可能になる。

【0017】

これらの薬剤の投与は、薬剤をリン酸緩衝塩溶液等の適当な緩衝液に溶解させ、必要に応じて医薬的に許容できる添加物を添加する。添加物としては、有機溶媒等の溶解補助剤、酸、塩基等のpH調整剤、アスコルビン酸等の安定剤、グルコース等の賦形剤、塩化ナトリウム等の等張化剤などが挙げられる。投与方法は、限定されず、静脈注射、筋肉注射、皮下注射、経口投与等により投与すればよい。また、投与後の日焼け症を低減するために病変部に直接投与してもよい。例えば、治療しようとする疾患が動脈硬化や前立腺肥大症の場合、血管カテーテルや尿道カテーテルにニードル、薬剤注入部等の薬剤投与手段を配設しドラッグデリバリーカテーテルとして、薬剤を局所的に投与してもよい。従来のPDT治療においては、PDT薬剤は主に静脈注射により投与されており、この場合PDT薬剤を主に病変部に集積させて、正常部と病変部における集積PDT薬剤のコントラストを強くするために（通常、病変部では単位体積あたり、正常部の6倍程度のPDT薬剤が集積する）、静脈注射後光線照射するまでに48～72時間程度おかななくてはならず、患者の負担も極めて大きかった。これは、従来の方法がPDT治療効率をPDTの集積にのみ頼っており、正常部の傷害を避けるためには、正常部からPDTを排除しておく必要があったからである。特に、病変部を正常部が覆っている場合、正常部の傷害を避けるためには、正常部から完全にPDT薬剤を排除する必要があったが、実際的には不可能であり、従来の方法では、深部のみ傷害し、浅部を保存するという治療は望むべくもなかった。本発明の治療深度を制御し得るPDT治療装置においては、PDT治療効率は主にレーザ照射条件によるので、必ずしも正常部分からPDT薬剤を排除する必要はない。従って、PDT薬剤投与後、正常部と病変部におけるPDT薬剤の集積にコントラストがつくのを待つ必要はなく、PDT薬剤投与後直ぐにまたは短時間で光線照射を開始することが可能である。PDT薬剤の投与量は限定されず、静脈注射等により全身投与する場合は、0.01～100mg/kg体重、好ましくは1～5mg/kg体重である。局所投与の場合は、例えば数 μ g/ml～数mg/mlに調製した薬剤を数 μ l～数ml直接病変部に注入等により投与すればよい。後述のように、本発明の装置により病変部における薬剤の集積度をモニタできるので、モニタの結果に応じて追加投与してもよい。

【0018】

本発明の装置において治療のために照射する光線の種類は限定されないが、連続もしくはパルスレーザ光線または波長可変のオプティカルパラメトリックオシレーター (OP0; Optical Parametric Oscillator) により発生する光線が望ましい。照射する波長は600nmから800nmであり、用いるPDT薬剤の吸収波長に近い波長の光線を用いればよい。特にOP0により発生する光線は波長を変えることができ、波長および光線の照射強度を変えることにより浅部から深部まで広く病変部を治療することができる。レーザとしては、半導体レーザ、色素レーザ、可変波長近赤外レーザの二通倍波等を好適に用いることができる。光線はパルスレーザ等のパルス光線でも連続レーザ等の連続光線でもよい。ここで、パルス光線とは、パルス幅が1ms以下のものをいう。また、連続光は、ライトチョッパーを用いて断続させ、パルス光線として照射することもできる。なお、連続レーザ等の連続光を照射する場合、強度を一定以上にすると照射部が加熱により変性するので、浅部保存治療には適さない。従って、浅部保存治療を行う場合は、パルス光を用いるのが望ましい。

【0019】

浅部を保存して深部の病変部のみを治療する場合、高強度のパルス光線を照射する。高強度のパルス光線を照射することにより、浅部の正常部分が傷害されずに保存される。高強度のパルス光線を生体組織に照射した場合、たとえPDT薬剤が集積していても浅部の組織を傷害することなく、深部を傷害する。一方、低強度の光線をDPT薬剤の集積した生体組織に照射すると生体組織の浅部が傷害を受ける。高強度のパルス光線を照射した場合、光線が深部に進めば進むほど、光線のエネルギーが組織に集積したPDT薬剤や組織中のヘモグロビン等に吸収されパルス光線の強度が徐々に低下していき一定の深度に達した時にPDT治療効率が上がり、その部分の組織を傷害しやすくなる。すなわち、高強度パルス光線照射により浅部は傷害を受けないのに対して深部のみ傷害を受ける。病変部が浅部から深部まで広く存在している場合、浅部の病変部の治療には、低強度の連続光線またはパルス光線を照射し、深部の病変部の治療には高強度のパルス光線を照射する等、光線照射条件を変えればよい。光線照射条件は、病変部の大きさ、用いる

光線種、PDT薬剤等に応じて適宜決定することができる。光線の強度と治療深度の関係は、生体組織を模したモデル（例えば、動物組織を用いて作製したモデル）で容易に予測することが可能である。

【0020】

ここで、照射する光線の強度は、ピーク強度をいい、単位は W/cm^2 で表される。さらに、光線を照射してPDT治療を行う場合、総エネルギー密度（照射量、 J/cm^2 ）もPDT治療の成否を決めるが、ピーク強度または総エネルギー密度は、病変部の状態等により適宜決定することができる。照射する光線の強度において、高強度の範囲および低強度の範囲は限定されず、光線の種類、治療しようとする病変の深度等により適宜決定することができる。また、後述のようにカテーテルを有する装置を用いて、病変部の近くに光線照射部をセットして照射する場合と、体外から光線を照射する場合とでも、高強度および低強度の範囲は異なる。例えば、PDT薬剤が浅部から深部まで集積した病変部に照射した場合に、表面から0.05mm～10mm、0.05mm～7mm、0.05mm～5mm、0.05mm～3mmまたは0.05mm～1mm程度の浅部を傷害させることができる強度の光線を低強度光線といい、それよりも深部を傷害させることができる強度の光線を高強度の光線という。また、図1に光線の強度とPDT効率の関係を概念的に示し、図2に生体組織に光線を照射した場合の光線強度の低下およびPDT治療効率が良い深度部分の関係を概念的に示す。この概念図を参考に、治療しようとする組織において浅部を治療する低強度の光線および深部を治療する高強度の光線の強度範囲を決定することができる。照射光線のピーク強度として、 $100mW/cm^2 \sim 5MW/cm^2$ の範囲が挙げられ、総エネルギー密度として $20 \sim 500J/cm^2$ 以上が例示できる。

【0021】

さらに、パルス光線を用いる場合、PDT治療効率を高めるためには、照射するパルス光線の繰り返し周波数も調節する必要がある。これは、光線照射により励起されたPDT薬剤のエネルギーが周囲の酸素に移乗して酸素が活性酸素に変化して細胞に作用する結果、光線を照射した部分の酸素濃度が一時的に低下するので、周囲から酸素が拡散供給されるまで次のパルス光線照射を待たないとならないからである。すなわち、繰り返し周波数が高過ぎる場合は酸素の供給が間に合わ

なくなりPDT治療効率が低下し、繰り返し周波数が低過ぎる場合は光線照射時間が長くなり過ぎてPDT治療として成立しない。従って、良好な治療効率が得られる繰り返し周波数には一定の範囲がある。繰り返し周波数は治療しようとする部位の酸素濃度やPDT薬剤集積量により適宜変化させればよく、上述のように生体組織を模したモデルを用いることにより、適切な繰り返し周波数を決定することができる。繰り返し周波数の範囲は限定されないが、例えば1Hz～1kHzである。

【0022】

また、後述のように、本発明の装置は、治療しようとする部分のPDT薬剤量および酸素濃度をモニタすることも可能であるので、PDT薬剤量および／または酸素濃度に応じて、照射する光線の強度および繰り返し周波数を調節すればよい。

【0023】

なお、光線照射により励起されたPDT薬剤は活性酸素の作用により破壊される（ブリーチング）。従って、深部まで達した病変部であって、薬剤が満遍なく集積した病変部を治療する場合、最初に低強度の光線を照射すると浅部のPDT薬剤はその治療効果を発揮しながら破壊されていく。次いで、高強度の光線を照射すると浅部のPDT薬剤が破壊されて消滅しているので、PDT薬剤に吸収されることなく、深部まで達し、効率的に深部の治療を行うことができる。即ち、浅部から深部までを治療しようとする場合、最初に低強度の光線で治療を行い、徐々に光線の強度を上昇させていくことが好ましい。この場合、例えば、照射時間の経過と共にステップワイズに強度を変化させてもよいし、連続的に強度を変化させてもよい。

【0024】

本発明の装置

本発明のPDT治療に用いることができる装置は、少なくともカテーテル1、光線発生手段（光線発生装置）2、光線を病変部に伝送する手段を有する。また、動脈硬化の治療のために用いる場合、病変部において光線照射の際に血流を閉止する必要があるため、血流閉止のためのバルーン4を有する。また、動脈硬化治療用装置以外の装置においても、光線照射部分を組織と接触させる等の目的のためバルーンを有していてもよい。さらにこれらの手段に加えて、光線照射条件を決

定するための病変部に集積したPDT薬剤量、病変部の酸素濃度をモニタし得る手段を有する。さらに、PDT薬剤を病変部に供給するための手段を備えていてもよい。図3に、動脈硬化の治療に用い得る本発明の装置の構成図を示した。

【0025】

カテーテル1は、通常用いられているものを使用することができ、その径等は限定されない。治療する病変部に応じて適したカテーテルを用いることができる。例えば、動脈硬化を治療する場合には、血管用カテーテルを用いればよく、前立腺癌や前立腺肥大を治療する場合には、尿道カテーテルを用いればよい。

光線発生手段2は、上述の光線を発生しうる光線発生装置を用いることができる。

【0026】

光線を病変部へ伝送する手段には、カテーテル1の遠位端部付近に位置する光線を病変部に向けて照射する照射部および光線を光線発生装置から該光線照射部に伝送する石英ファイバー（光ファイバー）3が含まれる。本明細書において「遠位端部付近」とは、光線発生装置と連結された端部（近位端部）の反対側の端部に近い部分を意味し、遠位端部および遠位端部から数十cm程度の部分を指す。

【0027】

石英ファイバー3はカテーテル1の中に含まれ、その一端で光線発生装置と連結し、もう一端で光線照射部と連結している。本発明で用いられる石英ファイバー3は、直径0.05～0.6mm程度のものを、カテーテル1の中に収まり光線のエネルギーを伝送できる限り、広く種々の径のものを用いることができ、カテーテル1の中に例えばPDT薬剤供給手段等が含まれる場合等において適宜その径を変更することもできる。なお、光線発生装置と石英ファイバー3の間または石英ファイバー3の間には、装置に含まれ得るモニタ装置等に対して情報を伝送するために適宜ビームスプリッター5、フィルター7等を設けてもよいが、これについては後述する。

【0028】

光線照射部は、病変部にレーザを照射するためのものであり、石英ファイバー3内を伝送されてきた光線が病変部に向けて照射される。病変部はカテーテル1の

進行方向に対して、側方に位置するので、光線照射部は側射できる必要がある。光線の側方照射は、光線を屈折させるかまたは散乱させること等により達成することができ、該側射手段として、プリズム、散乱物質等が挙げられる。例えば、石英ファイバー3の遠位端部付近に光線が側方照射されるようにプリズムを備えていてもよいし、石英ファイバー3の遠位端部付近を光線が側方照射されるように粗面加工してもよい。また、石英ファイバー3の遠位端部付近に光線を散乱させるアルミナやシリカ等の散乱物質を塗付しておいてもよいし、また本発明の装置がバルーン4を有する場合は、バルーン4中にこれらの散乱物質を含有させておいてもよい。石英ファイバー3の遠位端部付近から側方に射出された光線が病変部を照射する面積範囲は、周囲組織に熱の影響を及ぼさないようにするので、 $0.5\text{cm}^2 \sim 3\text{cm}^2$ が好ましい。また、照射範囲が局所的で狭くても、病変部の大きさに応じてカテーテル1を回転させるなどして、照射の向きを変えて病変部に複数回照射を行うことにより、病変部を完全に治療することができる。

【0029】

動脈硬化用の装置が備えるバルーン4は、通常バルーン付きカテーテルに用いられている血管内バルーンを用いることができる。バルーン4はカテーテル1の遠位末端部付近に取り付けられる。バルーン4を拡張させ、血流を閉止し、その状態で光線を照射して病変部を傷害させる。この際、バルーンは血液還流（パーフュージョン）機能を備えていてもよく、該血液還流機能により血液流が確保される。バルーン4を拡張させる手段は特に限定されないが、適当な液体や気体をバルーン4内に供給することにより達成できる。この場合、カテーテル1の中に液体、気体の給排出管も備えられる。拡張時のバルーン4が血管壁を押さえる際の圧力は、 $0.2 \sim 1\text{kg/cm}^2$ の間が望ましい。前述のようにバルーン4は光線照射手段を備えていてもよい。

【0030】

病変部に蓄積したPDT薬剤および酸素濃度をモニタし得る手段は、病変部のPDT薬剤由来の蛍光、りん光や酸素由来の蛍光をモニタする装置である。これらの蛍光またはりん光は石英ファイバー中を逆送する。この際、蛍光またはりん光をモニタするためのファイバーはレーザを伝送したファイバー3を用いてもよいし、

別途モニタ専用のファイバーをカテーテル1内に設けてもよい。蛍光またはりん光モニタ用ファイバーが光線伝送用ファイバーと共通の場合、光線発生装置と光線照射部の間に設けられたビームスプリッター5により蛍光またはりん光は進路を変え、適当なフィルター7を通り所望の波長の光のみ選択され検出器8に到達する。また、蛍光またはりん光モニタ用ファイバーが光線伝送用ファイバー3と独立して存在する場合は、蛍光またはりん光モニタ用ファイバーは直接検出器8と連結しており、蛍光またはりん光がファイバーを通して、検出器8に到達する。検出器8により蛍光またはりん光を分析することにより、PDT薬剤量および酸素濃度をモニタすることができる。例えば、PDT薬剤のポルフィリン環は励起されると蛍光を発生するので、該蛍光を計測することによりPDT薬剤の量が測定できる。また、酸素濃度に応じてりん光が消光するので、りん光を計測することにより酸素濃度も測定できる。また、活性酸素により蛍光強度が増加する酸化蛍光指示薬を用いたり、ルテニウム錯体を光ファイバーに固定し、酸素濃度によりルテニウム錯体の蛍光反応が消光する現象を利用してもよい。局所的な酸素分圧の計測は、J.M.Vanderkooi et al., The Journal of Biological Chemistry, Vol.262, No.12, Issue of April 25, pp.5476-5482, 1987、日本化学会編、実験化学講座（分光II）, pp.275-194, 1998およびLichini M et al., Chem. Commun., 19, pp.1943-1944, 1999等の記載に従って行うことができる。検出器は光線発生手段と電子的に連結しており、検出手段により蓄積したPDT薬剤量および酸素量がフィードバックされ必要に応じて光線強度、繰り返し周波数等の光線照射条件を変えてリアルタイムに制御することが可能である。

【0031】

本発明の装置の使用

本発明の装置は、カテーテル1を生体内に挿入し光線照射部を病変部まで運び、そこで光線を照射することにより行なう。病変部には前述のようにあらかじめPDT薬剤を蓄積させておく。例えば、動脈硬化を治療する場合、光線を照射し得る動脈カテーテルを粥腫が存在する部位まで運び、そこでバルーン4を拡張させ血流を一時的に閉止させ光線を粥腫に向けて照射する。粥腫は正常な被膜で覆われているが、本発明の装置で高強度パルス光を照射することにより、正常な被膜

は傷害を受けることなく、粥腫のみ傷害を受ける。また、前立腺癌または前立腺肥大症を治療する場合、光線を照射しうる尿道カテーテルを尿道に挿入し、光線照射部分を病変部まで運び、尿道内から病変部に向けて光線を照射する。本発明の装置で高強度パルス光を照射することにより、正常な尿道は傷害を受けることなく、前立腺癌または前立腺肥大部分のみ傷害を受ける。図 4 に本発明の装置を用いての前立腺肥大症または前立腺癌の治療方法を示す。

【 0 0 3 2 】

光線照射条件による治療深度の制御方法

本発明は、さらに PDT において、ピーク強度および繰り返し周波数等の光線照射条件を変化させて治療深度を制御する方法を包含する。光線照射条件の変化は、光線発生装置により行なうことができる。この場合の PDT 治療に用いる装置は、前述のカテーテル状の装置でもよいし、生体外部から光線を照射し得る光線発生装置を備えた装置でもよい。本発明の深度制御方法により、治療深度を調節することにより生体内のどの部分にできた疾患も治療が可能になる。

【 0 0 3 3 】

治療深度が深い場合に、より高強度の光線を照射し、治療深度が浅い場合には照射する光線の強度を低くすればよい。また、治療深度が深い場合はパルス光線が好ましく、治療深度が浅い場合は、パルス光線も連続光線も用いることが出来る。特に治療しようとする病変部と光線照射部の間に傷害を与えるべきでない正常部分がある場合に、治療深度を制御することが有効になる。上述のように、病変部と光線照射部の間に存在する正常部分の厚みが大きい場合は、高強度の光線を照射すればよく、正常部分の厚みが小さい場合はやや強度を低くして光線を照射すればよい。また、治療しようとする病変部が浅部から深部まで広範囲にわたる場合は、高強度の光線と低強度の光線を組合わせて照射する。高強度の光線により深部の治療ができ、低強度の光線により浅部の治療ができる。また、光線のピーク強度だけではなく光線の繰り返し周波数によっても、治療効率は異なるので、繰り返し周波数を変化させることにより治療効率を高めることが可能である。

【 0 0 3 4 】

【実施例】

本発明を以下の実施例によって具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0035】

〔実施例1〕 動脈硬化粥腫モデルを用いた光照射条件による治療深度の制御

動脈硬化性狭窄の体積減少を図り、還流血流量を確保する治療において、粥腫内部のみを治療し周囲組織損傷を防ぐために、光照射条件（ピーク強度、周波数）変化による治療深度の制御方法を検討した。

【0036】

動脈硬化粥腫のモデルとしてマウス由来マクロファージ様細胞J774.1を用いた。排泄性の高い第二世代光感受性物質ATX-S10（ATX-S10Na(II)（株式会社光ケミカル研究所））を濃度 $6 \mu\text{g/ml}$ で24時間接触後、PDTを施行した。光源はエキシマーダイレーザ（EDL-1、浜松ホトニクス社製、波長670nm、パルス幅10ns）で、総エネルギー密度 $1.2 \sim 9.5 \text{ J/cm}^2$ （ピーク強度 $1.2 \sim 9.5 \times 10^8 \text{ W/cm}^2$ に相当）、繰り返し周波数5~80Hzと変化させて照射した。PDT効果は施行24時間後のMTTを用いた死細胞率によって評価した。

【0037】

図5に結果を示す。最大で70%の死細胞率が得られた。高光エネルギー密度（高ピーク強度）条件では、PDT効果がほぼ消滅した。この原因として、過渡的な溶存酸素不足によるものと推察される。低エネルギー密度（低ピーク強度）条件では、最適な繰り返し周波数の存在が示唆された。図6に照射エネルギー密度を変化させたときの濃度 $6 \mu\text{g/ml}$ のATX-S10Na(II)の吸光度の変化を示す。吸光度はピーク強度によらず照射エネルギーの総量 (J/cm^2)。薬剤のブリーチング現象が高ピーク強度での死細胞率減少ではなかった。

【0038】

本実施例により、高ピーク強度照射により繊維性被膜を保存できることが示された。同時に深部（粥腫部分）では吸収によるピーク強度低下により治療が行なえることも示された。

【0039】

【発明の効果】

実施例に示したように、PDTにおいて光線照射条件を変化させた場合、高強度においてPDT治療効率の低下が認められ、さらに、照射する光線の周波数も一定範囲にある場合に、PDT治療効率が良好であった。本発明の装置により光線照射条件を変化させて、生体組織に対してPDT治療を行う際、高強度の光線を照射した場合は、光線の強度が高い浅部の組織では細胞が傷害されず、PDT薬剤や水によるエネルギーの吸収により、光線の強度が低下する深部において細胞が傷害される。このように、照射する光線の照射条件を変化させることにより治療深度を制御することが可能である。さらに、浅部が正常で深部が病変部である場合、本発明の装置により、正常な浅部を残したまま、病変部である深部を傷害する浅部保存治療が可能になる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 パルス光線のピーク強度とPDT効率の関係を概念的に示した図である。

【図2】 生体組織に光線を照射した場合の光線強度の低下およびTPD治療効率が良好な深度部分の関係を概念的に示した図である。

【図3】 本発明の動脈硬化治療用装置の構成を示す図である。

【図4】 本発明の装置を用いての前立腺肥大症または前立腺癌の治療方法を示す図である。

【図5】 PDT効果のピーク強度および繰り返し周波数依存性を示す図である。

【図6】 薬剤ブリーチングとピーク強度の関係を示す図である。

【符号の説明】

- 1、カテーテル
- 2、光線発生装置
- 3、ファイバー
- 4、バルーン
- 5、ビームスプリッター
- 6、レンズ

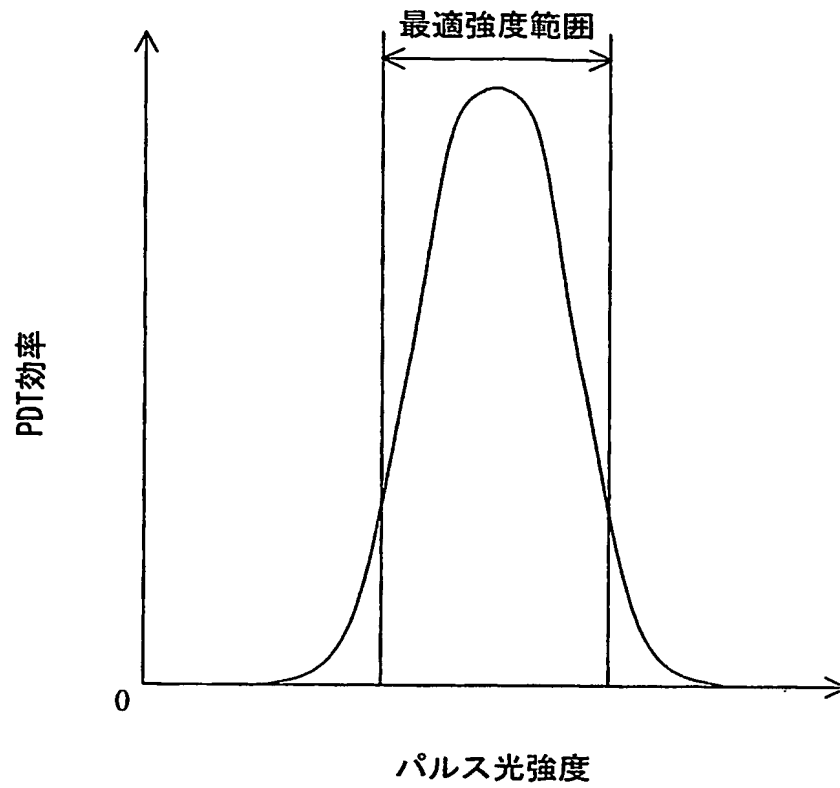
7、フィルター

8、検出器

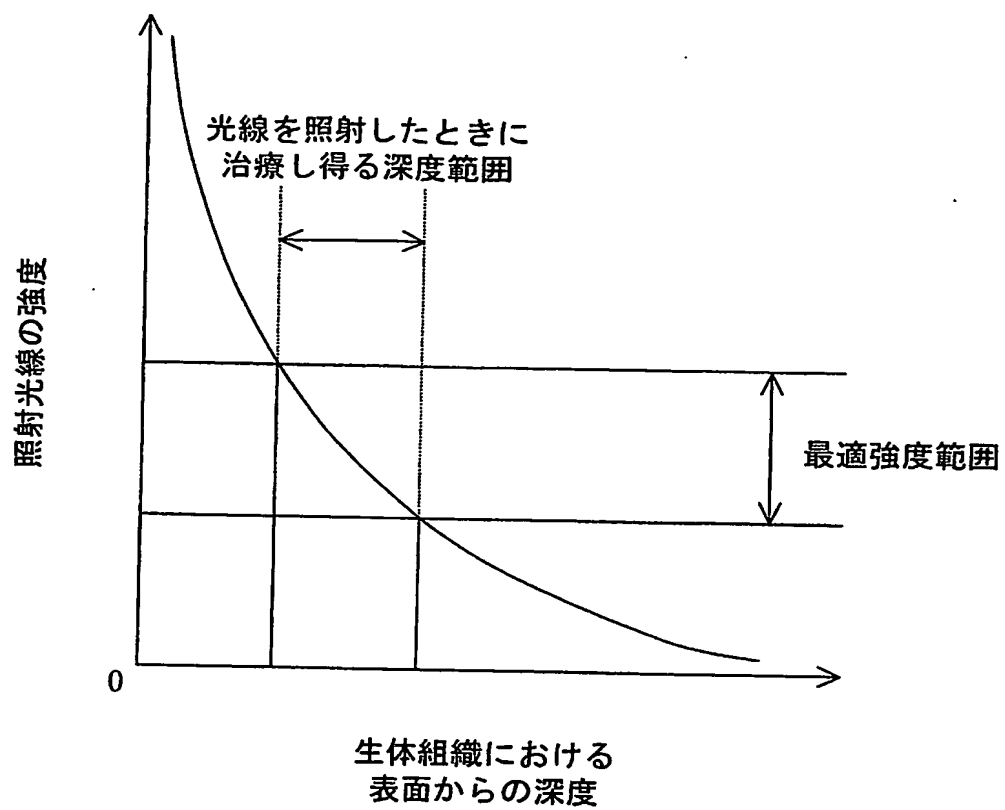
【書類名】

図面

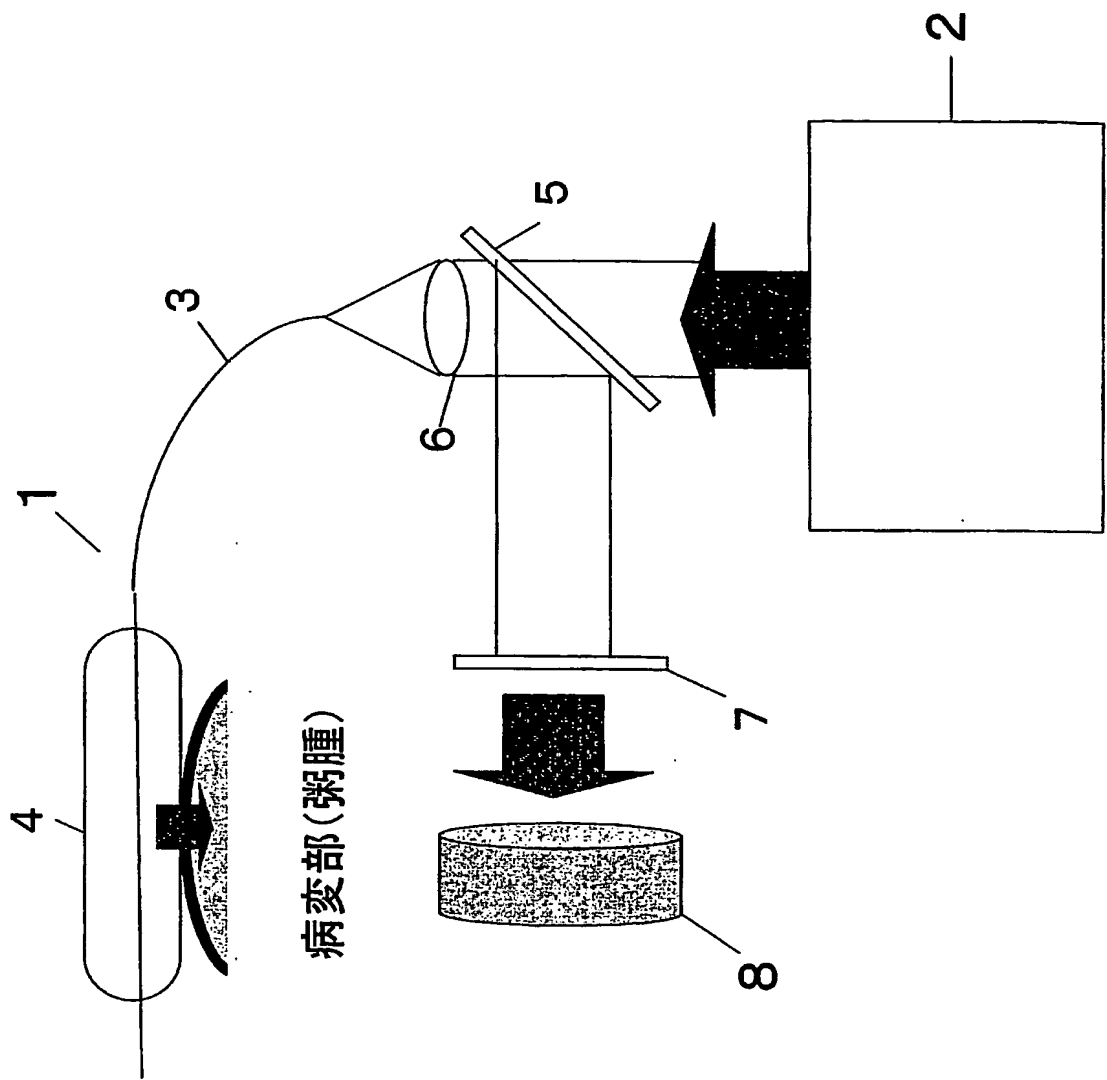
【図 1】



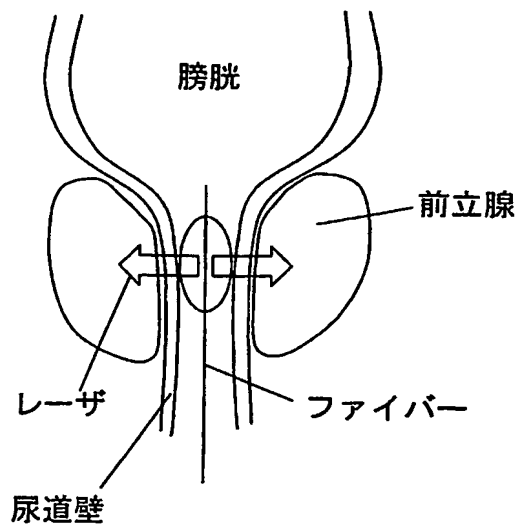
【図 2】



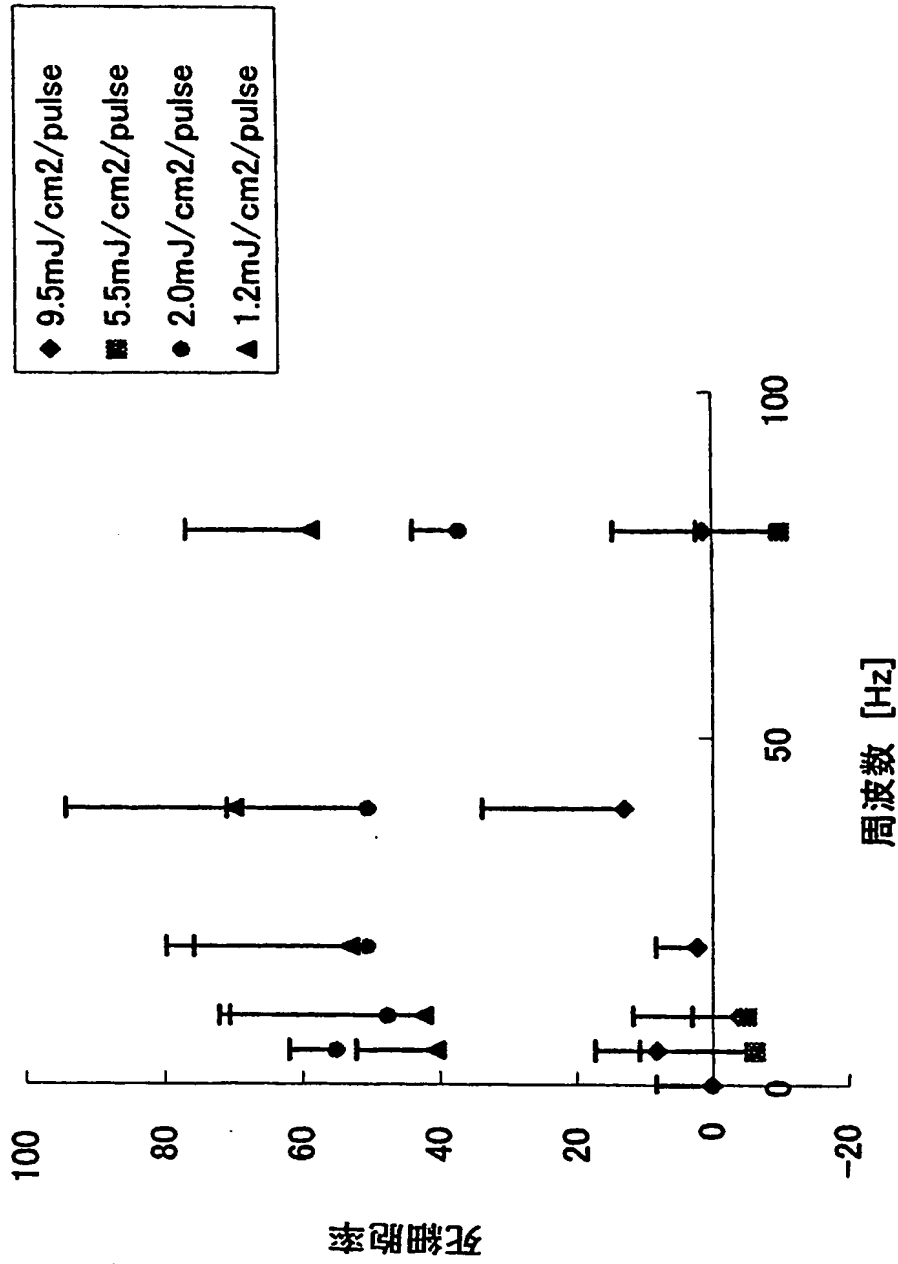
【図 3】



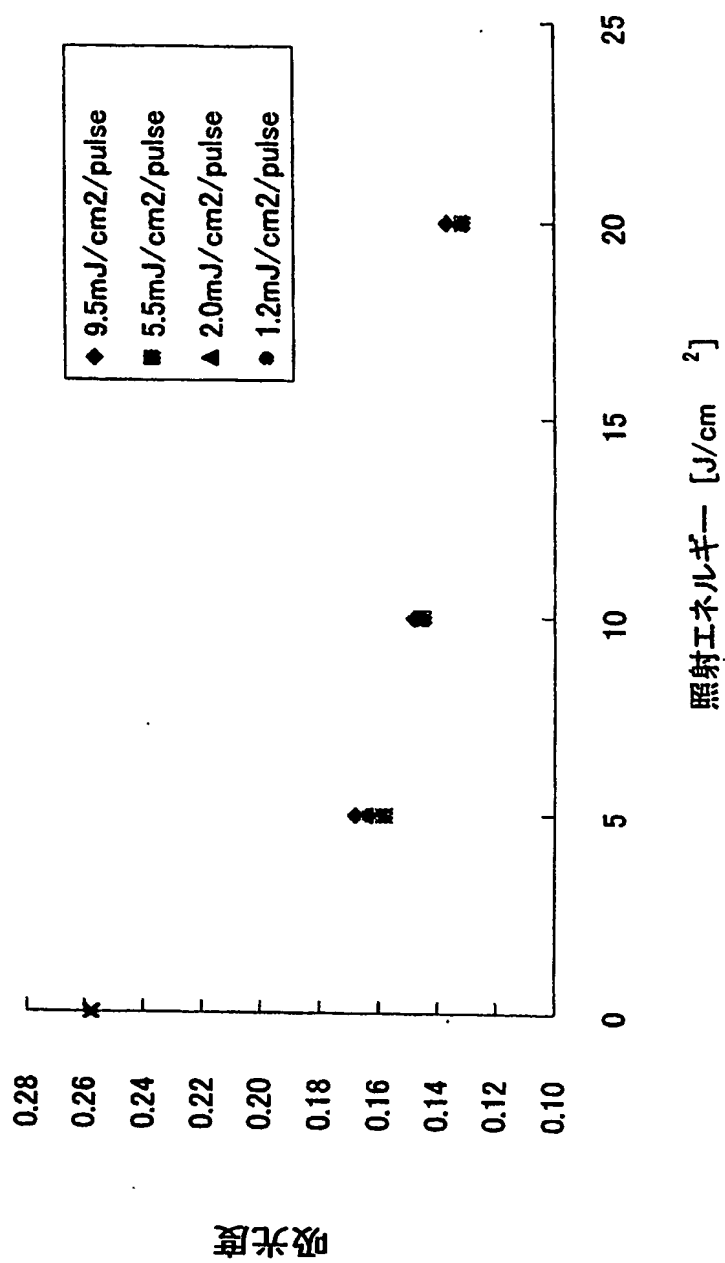
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 レーザを用いたPDTにおいて、レーザ照射条件を変えることにより、病変部において浅部から深部まで治療深度を制御し得るPDT装置、および健常部である浅部の被膜を保存しつつ深部の病変部のみ治療し得るPDT装置およびそのような治療のためのレーザ照射制御方法の提供。

【解決手段】 光線照射部を病変部に導くためのカテーテル、病変部に照射するための光線を発生する手段および光線を病変部に伝送する手段を含む、治療深度を制御し得る光力学的治療装置であって、前記光線を発生する手段において、光線の強度および周波数を変化させることができ、光線強度に応じて治療深度を制御することができる光力学的治療用装置。

【選択図】 なし

特願 2003-176687

出願人履歴情報

識別番号

[899000079]

1. 変更年月日

1999年 9月17日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都港区三田2丁目15番45号

氏 名

学校法人慶應義塾